

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平9-511238

(43)公表日 平成9年(1997)11月11日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	
C 0 7 D 239/95		8615-4C	C 0 7 D 239/95	
A 6 1 K 31/505	AB L	9454-4C	A 6 1 K 31/505	AB L
	AB U	9454-4C		AB U
	AC V	9454-4C		AC V
	AD N	9454-4C		AD N

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁) 最終頁に続く

<p>(21)出願番号 特願平7-524370</p> <p>(86) (22)出願日 平成7年(1995)3月17日</p> <p>(85)翻訳文提出日 平成8年(1996)9月18日</p> <p>(86)国際出願番号 PCT/EP95/01001</p> <p>(87)国際公開番号 WO95/25726</p> <p>(87)国際公開日 平成7年(1995)9月28日</p> <p>(31)優先権主張番号 MI94A000506</p> <p>(32)優先日 1994年3月18日</p> <p>(33)優先権主張国 イタリア (I T)</p>	<p>(71)出願人 レコーダチ エス. エイ. ケミカル アン ド ファルマチェウティカル カンパニー スイス国、チアッソ 6830、コルソ エ ス、ゴッタード 54</p> <p>(72)発明者 レオナルディ・アメデオ イタリア国、ミラノ 20154、ヴィア ポ リジャーノ 16</p> <p>(72)発明者 モッタ・ジャンニ イタリア国、バラッシナ 20030、ヴィア ウンガレッティ 8/2</p> <p>(74)代理人 弁理士 山下 稔平</p>
--	---

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 α -拮抗活性を有するキナゾリニルアミノ誘導体

(57)【要約】

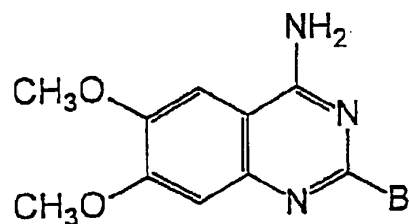
α_1 -アドレナリン受容体の遮断抗体として有用な新規キナゾリニルアミノ誘導体が記載されている。これらの化合物は、例えば動脈高血圧症、前立腺の良性肥大 (BHP)、高眼内圧及び過コレステリン血症のような、 α -アドレナリン産生系の機能亢進に関する罹患及び疾患を扱う治療薬として使用可能である。前記化合物の製造も記載されている。

BEST AVAILABLE COPY

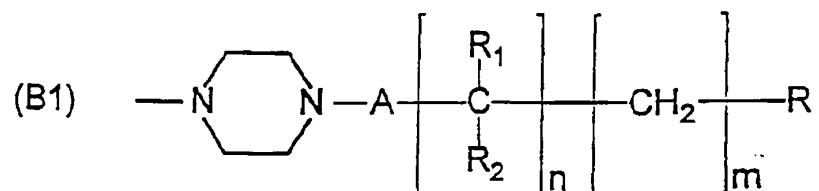
【特許請求の範囲】

請求項1.

一般式 (I) の化合物：



ここでBは次のグループの一つである：



ここで：

Aは化学結合、 —CO— 、 —CONH— 、の中から選ばれる、それらは何れも左側は複素環に連結した部分であり右側はアルキル鎖に連結されていることを示すように表現されている；

R_1 と R_2 は、同一か又は違って、互いに独立に水素原子、炭素原子1乃至4を有する直鎖又は分枝アルキル基を表わす；

n は0又は1である；

m は0と4の間より成りそして

Rはアリール、ジアリールメチール、アロイル、アリール（ヒドロキシ）メチール、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ基のグループを表わし、これらは以下の一つ又はそれ以上のグループにより置換されていないか又は置換可能である：アルコキシ、炭素原子1乃至4を有する分枝又は直鎖アルキル、 —CONHR_3 又は

$\text{—N(R}_4\text{)R}_5$ ここで：

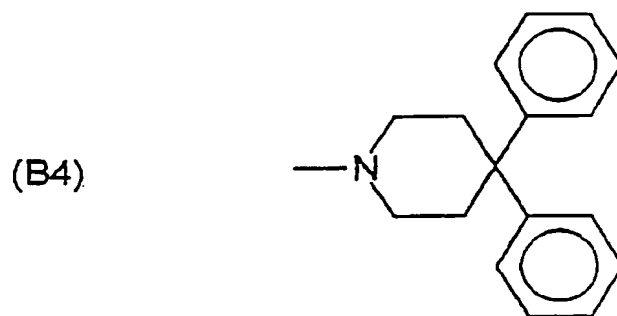
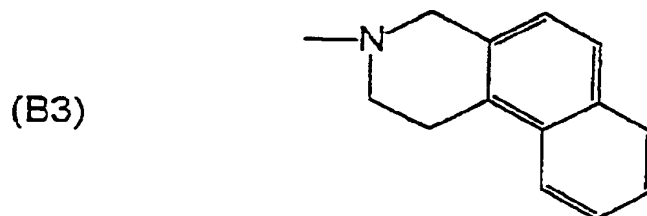
R₃はH、炭素原子1乃至4を有する直鎖又は分枝アルキル、アリール基である；

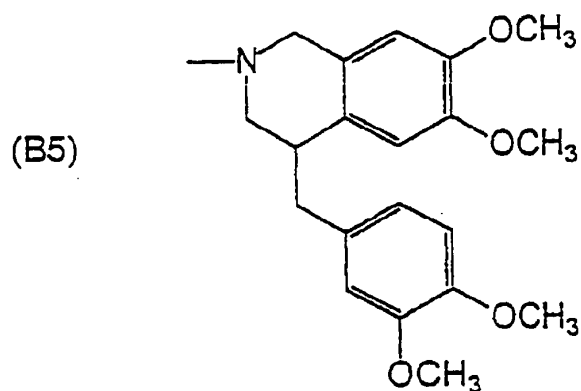
R₄とR₅は、同一か又は違って、互いに独立に以下の基を表わす：H、炭素原子1乃至4を有する直鎖又は分枝アルキル、ベンジルオキシカルボニル、メタンスルホニル、ベンジルオキシカルボニルグリシノイル；



ここで

Alkは炭素原子1乃至3を有するアルキルを表わし又Zはフェニール、ベンジドリル又は4-(2-メトキシフェニール)-1-ピペラジニルである；





又は鏡像体、ジアステレオマー、N-オキシド、製薬学的に受容できる酸の付いた附加塩。

請求項2.

以下の式で表される請求項1に記載の化合物：

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-キナゾリン

、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル)-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2,2-ジフェニルアセチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-{4-[(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオニル]-1-ピペラジニル}-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-{4-[(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチリル]-1-ピペラジニル}-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(3-アミノプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(3-アミノブチリル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[(4-メチルスルホニルアミノ)ブチル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-カルボニル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[2-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-アセチル-アミノ]アセチル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2-ベンゾイルアセチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[(3-ベンゾイル)プロピオニル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(4-フェニル-4-ヒドロキシブチリル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(3-オキソ-3-アミノプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2-エトキシカルボニルアセチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(3-n-ブチルアミノ-3-オキソプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(フェニルアミノカルボニルアセチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2-フェノキシ-2-メチルプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[2-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルプロピオニル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2-メトキシフェノキシアセチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-{4-[(2-メトキシ-6-イソプロピルフェノキシ)アセチル]-1-ピペラジニル}-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-{4-[(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)アセチル]-1-ピペラジニル}-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-{4-[2-(2-メトキシ-6-イソプロピル-

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2,6-ジメトキシフェノキシ)アセチル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(N-メチル-3,3-ジフェニルプロピルアミノ)-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[f]イソキノリン-2-イル)-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-{N-メチル-N-{3-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル}アミノ}-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(4,4-ジフェニル-1-ピペラジニル)-キナゾリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]-キナゾリン。

請求項3.

活性原理が請求項1及び2に記載の化合物又は鏡像体、ジアステレオマー、N-オキシド又は薬学的に受容できる賦形剤、溶離剤又は担体と協力して薬学的に受容できる塩類にある薬学的な調合物。

【発明の詳細な説明】

発明の名称 α -拮抗活性を有するキナゾリニル-
アミノ誘導体

発明の詳細な説明

本発明は α -拮抗活性を有する 4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリンの新しい誘導体、それらの異性体混合物、鏡像体、製薬学的に受容できる酸とそれらの付加塩又はそれらを含んでいる製薬学的組成物に関する。既知のキナゾリン誘導体、特にピペラジン群の構造よりなるものの間では、多くのものが全身系及び眼内共に抗高血圧又は低血圧の活性、及びコレステロールの生合成の調整活性も表わす。

例えばUS-3,511,836は抗高血圧作用を有するキナゾリン誘導体を記述している。特に記載化合物の中で 1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(2-フラニルカルボニル) ピペラジン (プラソジン) が実際にこの種の治療に用いられている。

US-4,026,894では構造的に上記に関連した別の化合物が述べられていて、その中では -(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-[(テトラヒドロ-2-フラニル)-カルボニル] ピペラジン (テラゾシン) が低血圧症の薬として又前立腺の良性肥大 (B P H) の治療に用いられる。

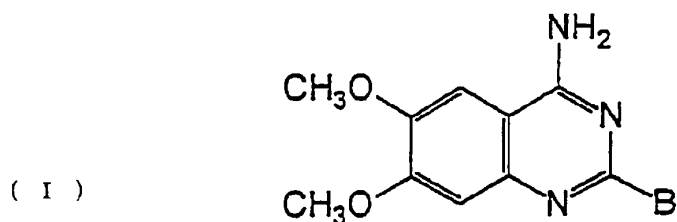
然し、上記化合物による治療法では、頭痛、眠気、無力感、嘔気、動悸のような、若干の好ましくない副作用が観察される。或場合には血圧の低下に関連した通常の症状、即ち目眩や頭のふらふらに伴う姿勢の効果も亦観察された。

そこで上記疾病に対して治療効果はあっても、著しい副作用の減少を示すような、物質の開発が未だに望まれて

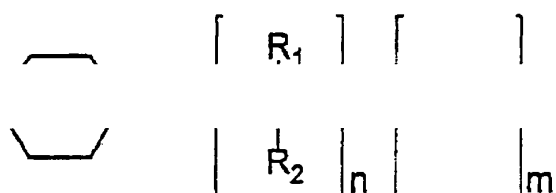
いる。

それが今見出された、そしてそれが本発明の目的である、ピペラジン環の新しい誘導体の置換基を変えて α_1 -アドレナリン受容体への良好な親和力と既知の化合物と較べてより低い毒性を示すものが得られたことである。

本発明に従う化合物は一般式 (I) を有する



ここでBは次の式のグループの一つを表わす：



ここで：

Aは化学結合、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、の中から選ばれる、それらは何れも左側は複素環に連結した部分であり右側はアルキル鎖に連結されていることを示すように表現されている；

R_1 と R_2 は、同一か又は違って、互いに独立に水素原子、炭素原子1乃至4を有する直鎖又は分枝アルキル基を表わす：

n は0又は1である；

m は0と4の間より成りそして

Rはアリール、ジアリールメチール、アロイル、アリール（ヒドロキシ）メチール、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ基のグループを表わし、これらは以下の

一つ又はそれ以上のグループにより置換されていないか又は置換可能である：アルコキシ、炭素原子1乃至4を有する分枝又は直鎖アルキル、 $-CONHR_3$ 又は $-N(R_4)R_5$ ここで：

R_3 はH、炭素原子1乃至4を有する直鎖又は分枝アルキル、アリール基である；

R_4 と R_5 は、同一か又は違って、互いに独立に以下の基を表わす：H、炭素原子1乃至4を有する直鎖又は分枝アルキル、ベンジルオキシカルボニル、メタ

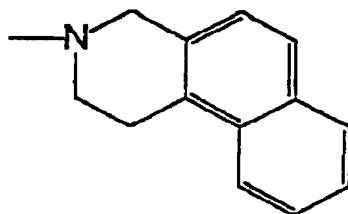
ンスルホニル、ベンジルオキシカルボニルグリシノイル；



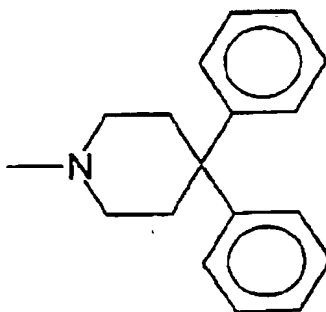
ここで

Alkは炭素原子1乃至3を有するアルキルを表わし又Zはフェニール、ベンジドルル又は4-(2-メトキシフェニール)-1-ピペラジニルである；

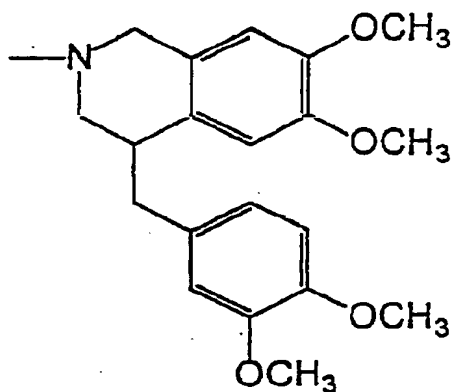
(B 3)



(B 4)



(B 5)



本発明は又鏡像体、ジアステレオマー、N-オキシド及び製薬学的に受容できる酸の付いたこれら化合物の附加塩も含む。

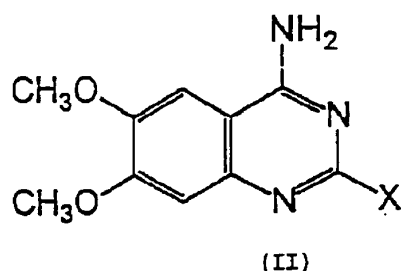
本発明の化合物は可能な治療活性を有する物質としての権利を示すために試験された。特に α_1 -アドレナリン受容体に関する拮抗活性が決定されたそしてその活

性が生体の内外で共に存在することが証明された。毒性テストは好ましくない副作用の僅かの存在を示唆した。

更に、発明に従う幾つかの化合物では亜系 α_{1A} と α_{1D} に関して α_{1B} -アドレナリン産生亜系に良い選択性がある。

上記報告結果は、例えば動脈高血圧症、前立腺の良性肥大、高眼内圧及び過コレステリン血症のような、 α -アドレナリン産生系の機能亢進に関する疾病の治療に斯かる化合物の潜在的用途を確認する。

一般に式 I の化合物は式 II の 2-ハロキナゾリンの縮合によって調製できる：

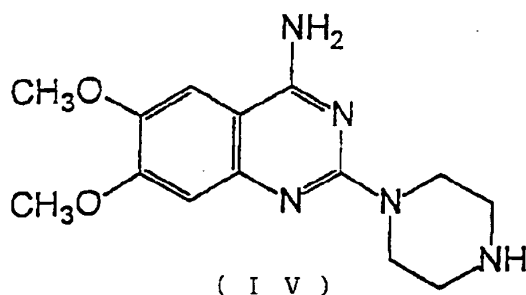


ここで X は式 I II のアミノ誘導体付のハロゲン原子である：

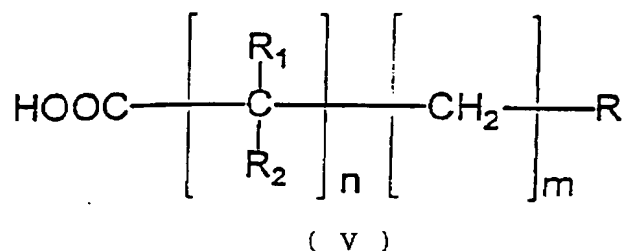


ここで B は、R が $-N(R_4)R_5$ (ここで R_4 と R_5 は、両方ともか又は独立に、H 又はアルキル基) である時の B_1 の場合を除いて上に定義した上記 $B_1 - B_5$ の中のどれか一つである。

上記縮合は実施例 1, 2, 21, 22 及び 28-33 で示された如く 120°C /還流下で高沸点を有する極性溶媒 (例えばイソアミールアルコール、DMF) 中で実行できる。B が B_1 を表わす化合物は式 IV のキナゾリン誘導体：



と式Vのカルボキシル酸：

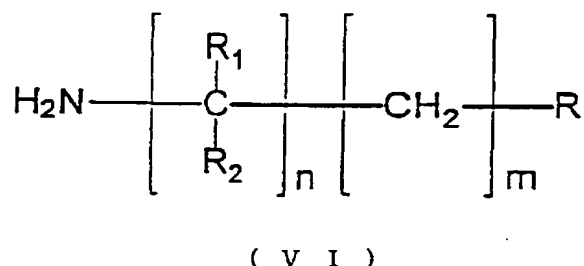


との縮合によっても調製できる、ここでR, R₁, R₂, n 及びmは上記定義と同じであるか又は例えば対応する塩化物のような酸の反応性誘導体付である。

上記縮合は実施例 3-6, 11-13, 15, 17, 18 及び 23-27 で示された如く 0℃ / +140℃ で非プロトン

性及び／又は塩素化溶媒（例えばDMF、CHCl₃）中で縮合剤（例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド）と促進剤（例えば4-ジメチルアミノピリジン）の存在で実行される。酸の反応性誘導体を使用される時は、反応は0℃ / +80℃で第三級アミン（例えばトリエチルアミン）又は形成された酸の他のアクセプターの存在で行われる。

例10で示された、もう一つの調製法は式IVのキナゾリン誘導体と式VIのアミンとの反応であり：



ここでR, R₁, R₂, n 及びmは上記定義と同じであり、0° / +50℃で非プロトン性溶媒（例えばテトラヒドロフラン）中のN, N'-カルボニルジイミダゾールの存在下である。Rがアリール（ヒドロキシ）メチル類を表わすような化合物は0° / +40℃でプロトン性溶媒（例えば水又はメタノール）中で対応するアロイル誘導体と還元剤（例えばテトラヒドロ硼酸ナトリウム）との還元反応で調製できる（

例14と16)。

Rが $\text{-N(R}_4\text{)R}_5$ 類 (R_4 と R_5 は夫々H)であるような化合物は R_4 と R_5 が $\text{C(O)CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ であるような対応する化合物の加水分解で調製できる。

例7又は8で示されたような反応は、T.W.Greene著の、Protective Groups in Organic Synthesis, p.335, Wiley Interscience (1991) で述べられた如く又はそこで述べられた他の方法に従って、 0°C / $+40^\circ\text{C}$ で強酸 (例えば臭化水素酸) の存在下でプロトン性溶媒 (例えば酢酸)

中で行われる。

R_4 と R_5 が夫々Hとメタンスルホニル類であるような、 R が $\text{-N(R}_4\text{)R}_5$ 類の化合物は $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$ である対応化合物の塩化メタンスルホニルによるアシル化によって調製できる。(例9)の反応は 0°C / $+40^\circ\text{C}$ で塩基 (例えばトリエチルアミン) の存在下非プロトン性溶媒 (例えばピリジン) 中で行われる。

中間体 1-(2-フェノキシ-2-メチルプロピオニル) ピペラジン塩酸附加塩 (中間体 I) の詳細製法

95% EtOH 50mlと H_2O 22 ml中への無水ピペラジン17.2gの溶液に対し、48% HBr 3.37gを約10分間滴下してその後、室温で約40分間、THF 70ml中への(Bull. Soc. Chim. Fr. 1956, 776-783: に従って調製された) 2-フェノキシ-2-メチルプロピオニル塩化物の9.93gの溶液。懸濁液は同じ温度で2時間攪拌されて3時間還流、THF 130mlで希釈、冷却、そして沈殿したピペラジン塩は濾過される。濾過物は蒸発乾涸され、残渣は H_2O 120mlと2N HCl 35mlで再懸濁されて Et_2O で抽出される；水の相はconc. NaOH 40mlで処理され Et_2O (4×50ml) で抽出される。乾燥したエーテル相は約3Nの Et_2O 中でHClで処理されるそして沈殿物は濾過で集められEtOHから晶出され 5.98g (42%) の求める化合物を与える：融点：236-238℃。

1-[2-メチル-2-(2-メトキシフェノキシ) プロピオニル ピペラジン 塩酸附加塩 水和物 (中間体 I I)]

50mlの無水CHCl₃中への、Gazz. Chim. It. 93, 335-338に従って調製された

、10.5 g の 2-(2-メトキシ-フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸の沸騰溶液に

対し、20ml の無水 CHCl_3 中への 5.4ml の SOCl_2 の溶液が約 30 分間滴下されるそしてその溶液は 2 時間還流される。溶媒の乾燥蒸発により得られた残渣は、塩化 2-フェノキシ-2-メチル-プロピオニルの代りに、中間体 I で述べた方法に従って求める化合物を調製するのに使われる。メチル-エチルケトンからの結晶化の後、6.3g (34%) の中間体 I I が得られた；融点 $95^\circ - 98^\circ\text{C}$ 。

2-メトキシ-6-イソプロピルフェノキシ酢酸

(中間体 I I I)

しずく状の 20 g の NaOH 、30ml の H_2O 、1.1 g の塩化トリエチルベンジルアンモニウム、(Tetr. Lett. 38, 1397-1404 (1982) に従って調製した) 8.4 g の 2-イソプロピル-6-メトキシフェノール及び 40ml のトルエンの混合液に対し、10ml のトルエン中への 11.1ml のプロモ酢酸エチルの溶液が約 15 分間室温で滴下される。混合液は同じ温度で 2 時間激しく攪拌されその後 $60^\circ - 65^\circ\text{C}$ で 2 時間置いて 6.5 時間還流する、この最後の段階の間 10ml のトルエン中への 6ml のプロモ酢酸エチルの溶液が加えられる。最後に混合液は 250ml の H_2O で希釈される、水の相が分離され conc. HCl で処理される；乳化された沈殿物は Et_2O ($3 \times 50\text{ml}$) で抽出される又有機相は水で洗滌される。もう一つの抽出は 40ml の 20% の Na_2CO_3 で行われる又は僅かにアルカリ性の溶液は conc. HCl で処理され Et_2O ($3 \times 40\text{ml}$) で抽出される。エーテル抽出物はプールされ溶媒は飛ばされて 8 g (72%) の求める化合物を与える；沸点： $190^\circ\text{C} / 0.7\text{mmHg}$ 。

2-(2-メトキシ-6-イソプロピルフェノキシ)

プロピオン酸

(中間体 I V)

この化合物は中間体 I I I で与えられた方法に従って、但し

プロモ酢酸エチルの代りに 2-プロモプロピオン酸エチルを用いて、調製される。求める化合物は (収率 81%) で分離される；沸点： $165 - 170^\circ\text{C} / 0.7\text{mmHg}$ 。

最終化合物の詳細製法実施例 14-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-キナゾリン二塩酸附加塩 ヘミ水和物

120mlのイソアミルアルコール中の4.8gの4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (J. Med. Chem. 20, 146-149 (1977) に従って調製された) と4.2gのN-ベンジルピペラジン 95%の混合液が4時間還流下で攪拌されその後冷却さ

の混合液は30% NaOHで処理される。有機相が分離される一方水の相はもう一度 CHCl_3 (2×50ml) で抽出される；有機抽出物はプールされ、 H_2O (2×30ml) で洗滌され、無水 Na_2SO_4 上で乾燥されて溶媒は飛ばされる。残渣は $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:3で溶離する SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製されそして純粋ベースを含む部分はプールされ蒸発乾涸される。残渣はEtOHに溶解され溶液は塩が完全に沈澱するまでEtOH中で4N HClで処理される、それは濾過で捕集され $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 7:3から晶出され求める化合物2.6g (56%) を与える；融点：265-267℃。

実施例 24-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル)-キナゾリン二塩酸附加塩 ヘミ水和物

本化合物は例1に従って調製される、但しN-ベンジルピペラジンの代りに (J. Am. Chem. Soc. 71, 2731-2734(1949)に従って調製された) N-ジフェニルメチルピペラジンを用いて8時間還流下で加温する。濾過で捕集された粗製化合物は95% EtOHから晶出され、MeOHに溶解、希HClの添加で溶液は蒸発乾涸される。残渣は H_2O で煮沸され求める化合物を与える。収率：56%，融点：273-274℃。

実施例 34-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2,2-ジフェニルアセチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン塩酸附加塩 0.75 H_2O

(J. Med. Chem. 20, 146-149 (1977) に従って調製された) 2.9 g の 4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(1-ピペラジニル)-キナゾリンが、60ml の CHCl_3 中の 4.2 g のジシクロヘキシルカルボジイミド 97% と 0.12 g の 4-ジメチルアミノピリジンの溶液に、室温で約 10 分間少量ずつ加えられる。混合液は同じ温度で 10 分間攪拌され 2.55 g の 2,2-酢酸ジフェニルが加えられ再び 6 時間攪拌される。溶媒の蒸発後に得られた残渣は $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:2 で溶離する SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製される。純粋ベースを含む部分はプールされ、溶媒は蒸発させられ、残渣は 温 95% EtOH に溶解させられ溶液は約 4 N の EtOH 中の HCl で処理される。溶液の冷却により晶出した塩は濾過で捕集され 90% EtOH から再結晶され 3.2 g (60%) の求める化合物を与える；融点：282-283℃。

実施例 4

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン

塩酸附加塩

方法 a)

10ml の無水 DMF への 7.92g の 3,3-ジフェニルプロピオン酸の溶液が、20ml の無水 DMF 中への 5.8 g の 4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(1-ピペラジニル) キナゾリン、8.42 g の 97% シクロヘキシルカルボジイミド及び 0.37 g の 4-ジメチルアミノピリジンの懸濁液に、室温で約 15 分間滴下される。こうして得られた透明な溶液は同じ温度で 5 時間攪拌され沈殿物が濾過されて作られる (ジシクロヘキシル尿素)。溶媒は真空で蒸発乾涸されその結果のガラス状の残渣は 500ml Et_2O による処理の後濾過される。粗製化合物は $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:2 で溶離する SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製される。純粋塩基を含む部分はプールされ、溶媒は蒸発乾涸される、残渣は 温 EtOH に懸濁させられ懸濁液は完全に溶液になるまで約 4N の EtOH 中で HCl で処理される。

冷却後晶出した塩は濾過で捕集され $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 8:2 から再結晶化され 5.9 g (55%) の求める生成品を与える；融点：239-240℃。

方法 b)

EtOHから遊離した30mlのCHCl₃中への (Coll. Cz-ech. Chem. Commun. 25, 736-742(1960) [CA 54,13055h(1960)] に従って調製された) 4.4gの3,3-塩化ジフェニルプロピオニルの溶液が、50mlの無水DMF中への5.2gの4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(1-ピペラジニル)-キナゾリン及び2.8ml Et₃Nの溶液に、室温で約15分間滴下される。

混合液は同じ温度で6時間攪拌される、溶媒は真空で蒸発乾涸される、残渣は150ml CHCl₃に溶解されて溶液は2.5% NaHCO₃とH₂Oで洗滌されその後無水Na₂SO₄で

g (43%) の求める化合物が得られる。

実施例 5

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオニル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン 塩酸附加塩 ヘミ水和物

この化合物は例3に従って調製されるが、但し2,2-酢酸ジフェニルの代りに3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸が用いられ5時間攪拌が続けられる。粗製化合物の精製はCH₂Cl₂/MeOH 100:5で溶離するSiO₂カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより行われる。求める化合物は99% EtOHから晶出される。収率: 63%, 融点: 166-168℃。

実施例 6

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチリル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン 塩酸附加塩 1.5 H₂O

この化合物は例5の記述と同様に調製されるが、但し3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸の代りに4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸を用いる。求める化合物はEtOHから晶出される。収率: 83%, 融点: 160-169℃。

実施例 7

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(3-アミノプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン

二臭化水素酸の附加塩 1.75 H₂O

AcOHへの30% HBrの溶液20mlが、20mlのAcOH中への（既知の方法で調製された）基本の形での4.95gの例5で調製された化合物の溶液に、約10分間滴下される。混合液は同じ温度で2時間攪拌されてその後800

ml Et₂Oで希釈される。濾過により捕集された沈殿物はEtOH/H₂O 4.5:1から晶出され4.7g (85%)の求める化合物を与える；融点：217℃。

実施例 8

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(4-アミノブチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン

二臭化水素酸の附加塩 0.25 H₂O

この化合物は例7に従って調製されるが、（既知の方法で調製された）その基本の形で例6で調製された化合物を用いる。粗製化合物はMeOHから晶出される；融点：272-274℃、収率：84%。

実施例 9

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[(4-メチルスルホニルアミノ)ブチル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン 塩酸附加塩

50mlの無水ピリジン中への5.3gの例8で調製した化合物の懸濁液に対し5.6mlのEt₃Nが室温で滴下される、そして15分後、2mlの塩化メタンサルホニルが同じ温度で約10分間添加される。1時間の攪拌後、混合液は700ml Et₂Oに注がれるそして濾過により捕集された沈殿物は250mlのH₂Oに溶解されその溶液には炭酸ナトリウムが加えられる。粗製塩基はクロロホルムで抽出され、溶媒の蒸発により得られた残渣は250ml Et₂Oでの処理の後濾過される。固形分はCH₂Cl₂/MeOH 100:5から100:10までの勾配で溶離するSiO₂カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製される。純粋塩基を含む部分はプールされ、溶媒は蒸発して残渣は温EtOH99%に懸濁される；EtOHへの4N HClの添加が冷却により塩酸の附加塩を晶出させる事から透明な溶液を与える。95% EtOHからのもう一つの晶出は 2.1g (43%)の求め

る化合物を与える；融点：231-233℃。

実施例 10

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ-
カルボニル] -1-ピペラジニル] -キナゾリン 二塩酸附加塩四水和物

30ml無水THF中への4.52gのN,N'-カルボニルジイミダゾールの懸濁液に対し、10ml無水THF中の2.48gのN,N-ジメチルエチレンジアミン 97%の溶液が滴下される、室温で15分の攪拌後、250ml無水CHCl₃中への5.8gの4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(1-ピペラジニル) キナゾリンの溶液がそこに約15分間滴下される

を加えて48時間攪拌され、その後溶媒は蒸発乾涸される。油状の残渣はCHCl₃/NH₃ MeOH 100:10で溶離するSiO₂カラムその後CHCl₃/MeOH 100:10で溶離するAl₂O₃カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製される。純粋生成品を含む部分はプールされ、溶媒は蒸発され、残渣はEtOHに溶かされて溶液はEtOH中で4N HClで処理される。溶液は蒸発乾涸されて粗製塩酸附加塩はEtOH-AcOEt 2:1から晶出されて5.5g (50%) の求める化合物を与える；融点：206-210℃。

実施例 11

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)
-アセチル] -1-ピペラジニル] -キナゾリン 塩酸附加塩

この化合物は例5で述べたように調製されるが3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピオン酸の代りにN-ベンジルオキシカルボニルグリシンを用いて混合液を7時間攪拌する。

粗製化合物の精製はCHCl₃/MeOH 100:3の混合液で溶離するSiO₂カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより為される。求める化合物はEtOH/H₂O 2:1から晶出される。収率：79%；融点：263-265℃。

実施例 12

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[2-[2-(ベンジルオキシカルボニル
アミノ) -アセチル-アミノ] アセチル] -1-ピペラジニル] -キナゾリン

塩酸附加塩 ヘミ水和物

この化合物は例5に従って調製されるが3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ

) プロピオン酸の代りにN-ベンジルオキシカルボニルアミノアセチルグリシン及び反応溶媒としてDMFを用いる。粗製化合物は CHCl_3/MeO 100:5の混合液で溶離する SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製される。求める化合物は $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 2:1から晶出される。収率: 60%; 融点: 246-248℃。

実施例 13

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2-ベンゾイルアセチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン

この化合物は例5に従って調製されるが3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸の代りに酢酸ベンゾイルを用いる。粗製化合物は $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:3の混合液で溶離する SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製される。求める化合物は CH_3CN から晶出される。収率: 60%; 融点: 214-215℃。

実施例 14

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン

-キナゾリン

50ml MeOH中への例13で調製された化合物3gの懸濁液に、0.2mlの30% NaOHを含む4mlの水水中への0.43gの96% NaBH_4 の溶液を急速に添加して混合液は室温で8時間攪拌される。その後2g (5×0.4) の NaBH_4 を8時間で添加する。懸濁液は10mlのアセトンで希釈し、希塩酸で処理して、重炭酸ソーダの5%溶液で中和して真空中で濃縮する。水懸濁液は H_2O で希釈し CHCl_3 で抽出する; 有機相は H_2O で洗滌し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して又、溶媒の蒸発により得られた残渣は、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:5で溶離する SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製される。純粋部分をプールして溶媒を飛ばした後に得られる粗製化合物は EtOH から晶出され、2.34g (79%) の求める化合物が得られる; 融点: 222℃。

実施例 15

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-{4-[(3-ベンゾイル) プロピオニル] -1-ピペラジニル} -キナゾリン 塩酸附加塩 水和物

この化合物は例5に従って調製されるが3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ

) プロピオン酸の代りに3-ベンゾイルプロピオン酸が用いられる。粗生成品は $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:3で溶離する SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製される。求める化合物は $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 63:35から晶出され温度 $> 270^\circ\text{C}$ で融ける。収率: 62%。

実施例 16

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(4-フェニル-4-ヒドロキシブチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリンマレイン酸塩 (1:1)

この化合物は例14に従って調製されるが例13で調製されたモノメトキシマレイン酸で調製された化合物が用いられる。粗生成品は $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:10によりカラムを溶離して精製される。求める化合物は EtOH からの晶出後67%の収率で得られる; 融点: $204-206^\circ\text{C}$ 。

実施例 17

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(3-オキソ-3-アミノプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン 塩酸の附加塩水和物

この化合物は例5で述べたように調製されるが3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸の代りに3-オキソ-3-アミノプロピオン酸が用いられ又反応溶媒として無水混合液 CHCl_3/DMF 6:4が用いられる。混合液は、2当量の3-オキソ-3-アミノプロピオン酸と2.5当量の $\text{N,N}'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミドがぽつぽつと加えられている間、室温で96時間攪拌される。粗生成品の精製は $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:20から100:50までの勾配で SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより行われる。求める化合物は EtOH 88%から晶出される。収率: 23%; 融点: $241-243^\circ\text{C}$ 。

実施例 18

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2-エトキシカルボニルアセチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン 塩酸の附加塩

この化合物は例5で述べたように調製されるが3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸の代りにマロン酸のモノエチルエステルが用いられ又反応溶媒として、 CHCl_3 の代りに DMF が室温で3時間用いられる。粗生成品の精製は CH

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:3で溶離する SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより行われる。

求める化合物はEtOH 80%から晶出される。収率：60%；融点：249–250℃。

実施例 19

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(3-n-ブチルアミノ-3-オキソプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン塩酸の附加塩

10ml DMSO中の例18で調製された4gの化合物と30mlのn-ブチルアミンの混合液は密閉フラスコ中で20時間140℃に加温される。溶液は真空で蒸発させられ、油状の残渣は200ml H_2O で処理されて CHCl_3 (3×50ml)で抽出される。有機相の蒸発により得られたガラス状の残渣は、40mlの95% EtOHに溶解されて、その溶液は10mlの0.3N KOHが添加されて30分間還流して加温される。溶液の蒸発により得られた残渣は $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ で100:3から100:10までの勾配で溶離する SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製される。純粋の化合物を含む部分の蒸発によって得られた、粗生成品は75ml EtOHに溶解させられ、その溶液は4N EtOH中でHClで酸性化されて塩酸附加塩が濾過によって捕集され、90% EtOHから晶出され、2.5g (53%) の求める化合物を与える；融点：260–262℃。

実施例 20

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(フェニルアミノカルボニルアセチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン 塩酸の附加塩 ヘミ水和物

6ml DMF中の4gの例18で得られた化合物と14mlのアニリンの混合液が5.5時間155℃に加温される。得られた生成品は $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:3から100:4までの勾配で溶離することにより例19で述べたように精製される。粗製の塩酸附加塩はDMF/ H_2O 1:1から晶出され

1.54g (31%) の求める化合物を与える；融点：> 270℃。

実施例 21

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2-フェノキシ-2-メチルプロピオニル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン 塩酸の附加塩 1.5 H_2O

この化合物は例2に従って調製されるがN-ジフェニルメチルピペラジンの代りに中間体Iが用いられ3時間還流を維持する。沈殿物は濾過され求める化合物を与えるためにイソプロパノールから晶出される。収率78%；融点：264℃。

実施例 2 2

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[2-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルプロピオニル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン 塩酸附加塩

この化合物は例1に述べたように調製されるがN-ベンジルピペラジンの代りに

Uまでの勾配のACUET/MEUNを使用する。求める化合物は0.0%LCUから晶出される。

収率：57%；融点：288℃(dec.)。

実施例 2 3

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2-メトキシフェノキシアセチル)-1-ピペラジニル]-キナゾリン塩酸の附加塩

この化合物は例3に述べたように調製されるが2,2-ジフェニル酢酸の代りに2-メトキシフェノキシ酢酸が用いられ5時間攪拌が維持される。カラム精製後に得られた残渣は、ジオキサンから晶出され、85% EtOH中に懸濁させられてEtOH中で約4NのHClで酸性化させられる。濾過により捕集された塩酸附加塩はH₂O/DMF 2:1から晶

出され求める化合物を与える。

収率 61%；融点：263-265℃。

実施例 2 4

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-[(2-メトキシ-6-イソプロピルフェノキシ)アセチル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン 塩酸附加塩

30ml CCl₄中の6gの中間体I I Iの沸騰溶液に対し、3.6mlのSOCl₂が滴下されてその混合液は還流下2時間攪拌される。反応混合液の蒸発により得られた油状の残渣は、例4(方法b)で述べられたような求める化合物を得るために、3,3-塩化ジフェニルプロピオニルの代りに4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(1-ピペラジニル)キナゾリンと反応させられ、2時間攪拌される。精製は溶離混合液

として CH_3/MeOH 100:3を用いたカラムクロマトグラフィーにより行われる。求める化合物は EtOH から晶出される。収率: 45%; 融点: 252-254℃。

実施例 2 5

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)アセチル]-1-ピペラジニル]-キナゾリン 塩酸附加塩 0.25 H_2O

この化合物は例5に従って調製されるが2,2-ジフェニル酢酸の代りに (Cesk. Farm. 17, 28-33 (1968) [CA69, 67041 g (1968)] に従って調製された) 2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ酢酸が用いられ5時間攪拌が維持される。求める化合物は EtOH 95%から晶出される。

収率: 80%; 融点: 251-253℃。

実施例 2 6

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2-(2-メトキシ-6-イソプロピルフェノキシ)プロピオニル)-1-ピ

ペラジニル]-キナゾリン 塩酸附加塩

25ml CCl_4 中の4.8gの中間体 I Vの沸騰溶液に対し、3mlの SOCl_2 が約15分間滴下されてその混合液は3時間還流される。反応混合液の蒸発により得られた油状の残渣が、例4 (方法b) で述べられたような求める化合物を得るために、3,3-塩化ジフェニルプロピオニルの代りに用いられ2時間攪拌される。化合物は例25に述べたように精製されそして求める化合物は EtOH から晶出される。収率: 58%; 融点: 227-229℃。

実施例 2 7

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[4-(2,6-ジメトキシフェノキシ)アセチル-1-ピペラジニル]-キナゾリン塩酸の附加塩 0.25 H_2O

この化合物は例5に従って調製されるが2,2-ジフェニル酢酸の代りに (GB-679, 676に従って調製された) 2,6-ジメトキシフェノキシ酢酸が用いられ又カラム溶離混合液として CH_3/MeOH 100:1を用いる。求める化合物はまず95% EtOH からその次には DMF から晶出される。収率: 21%; 融点: 258-260℃。

実施例 2 8

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-キナゾリン

塩酸附加塩

この化合物は例1に従って調製されるがN-ベンジルピペラジンの代りにN-メチルベンジルアミンが用いられ7時間還流が維持される。粗製塩基はEtOHからの晶出により精製され、それから沸騰EtOHに溶解されてその溶液はEtOH中にHClが加えられる。求める化合物は収率：62%；融点：261-262℃で得られる。

実施例 29

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(N-メチル-3,3-ジフェニルプロピルアミノ)-キナゾリン 塩酸附加塩

この化合物は例1に従って得られるがN-ベンジルピペラジンの代りに(DE-925, 468に従って調製された) N-メチル-3,3-ジフェニルプロピルアミンが用いられ12時間還流が維持される。粗製塩基の精製はCHCl₃/MeOH 100:2を溶離剤として使用する SiO₂ カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより行われる。求める化合物は95% EtOHから晶出される。収率：29%；融点：258-259℃。

実施例 30

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[f]イソキノリン-2-イル)-キナゾリン 0.25 エタノール

この化合物は例1に従って調製されるがN-ベンジルピペラジンの代りに(Indian J. Chem. 1974, 113-116に従って調製された) 1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[f]イソキノリンが用いられ暗所で窒素中で9時間還流される。精製はCH₂Cl₂/NH₃-MeOH 5Nの100:0.5から100:1.5までの勾配で溶離する SiO₂ カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより行われる。求める化合物は99%EtOH/H₂Oから晶出される。収率：30%；融点：177-180℃。

実施例 31

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-{N-メチル-N-[3-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル]アミノ}-キナゾリン 二塩酸附加塩 二水和物

この化合物は例1に述べたように調製されるがN-ベンジルピペラジンの代りに

(DE-2,143,730に従って調製された) N-メチル-3-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-プロピルアミンが用いられ12時間還流される。粗製塩基は $\text{CHCl}_3/\text{NH}_3\text{-MeOH}$ 約2N 100:3で溶離す

る SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製される。求める化合物は92% EtOHから晶出される。収率: 60%; 融点: 208-210℃。

実施例 32

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(4,4-ジフェニル-1-ピペラジニル) キナゾリン塩酸附加塩 0.65 H_2O

この化合物は例1で述べたように調製されるがN-ベンジルピペラジンの代りに [Arzneim.-Forsch. 34, 233-240(1984)に従って調製された] 4,4-ジフェニルピペリジンが用いられ8時間還流される。粗製塩基は $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (3:1)から晶出によって精製される。求める化合物は $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (1:1) から晶出される。

収率: 61%; 融点: > 290℃。

実施例 33

4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル] -キナゾリン

塩酸の附加塩 水和物

3.6 gの4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-キナゾリン、(Eur. J. Med. Chem. -Chim. Ter. 9, 233-238(1974)に従って調製された) 5.15 gの1,2,3,4-テトラヒドロパパベリン、2.16 gの沃化カリ及び15mlの無水DMFの混合液が8時間120-125℃に攪拌加温される。その混合液は400ml H_2O に注がれて濾過により捕集された沈殿物は、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:1で溶離する SiO_2 カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製され純塩基を含む分画部はブールされて蒸発乾涸される。残渣はMeOHに溶解されその溶液は 約3Nの Et_2O 中のHClで塩の沈殿が完了するまで処理され、濾過されMeOHから晶出されて6.31 g (70%) の求める化合物を与える

; 融点: 226-230℃。

薬理学的データ方法論

体重175-300 g のスラクトリー ♂ラット(Cr1: CD¹ BR)、自発高血圧症の ♂ラット、岡本系統、体重20-30 g のアルビノ スイス ♀マウス[Cr1: CD-1 (ICR) BR]がイタリーのチャールス河から得られた。動物たちは実験の日まで22-24℃で飲食物への接近は自由だが明暗のサイクルは強制的に保たれて収容された。

激しい毒性

化合物の急性毒性試験は、ラットとマウスにそれぞれ経口投与された。

た。化合物の四つの対数尺度の投薬量が、プロットモデルに代入して急性毒性試験の結果、化合物のグループに10 ml/kgを投薬した。死亡率は投薬後7日間記録された。データ解析: LD₅₀ 値 (半致死量) とそれらの信頼限界はワイルの方法 [Biometrics, 8, 249, 1952] に従って計算された。

受容体結合性の研究

次の受容体結合性の研究は、以下に報告する実験データだけでなく、 α_1 -遮断抗体として本発明の化合物を確立した。

[³H]プラゾシン結合 (α_1 -受容体)

ラットの大脳皮質はpH7.4で氷冷した50mMのTris-HCl緩衝剤の元の重量の50容で均質化された。均等質は48,000× gで10分間遠心分離され、そしてペレットは同じ容積の氷冷緩衝液に再懸濁された、二回以上遠心分離と再懸濁された。得られた最終ペレットはpH7.4で100容の50mM Tris-HCl緩衝液 (0.1%アスコルビン酸と10 μ Mバルギリンを含む) に再懸濁されたそしてテストされるべき置換化合物の5-10濃度の存在で、0.35nM [³H]プラゾシンと共に25℃で30分間培養さ

れた(1ml/サンプル)。2 μ Mのプラゾシンの存在下では特別の結合性は決定されなかった。培養はブランドル細胞取入れ器を用いたウォットマン GF/Bフィルターによる急速濾過によって終結させられた又フィルターは3×3mlの氷冷緩衝液で洗滌された。フィルターに残った放射能は液体シンチレーション計数によって決定された。

クローン動物の α_1 アドレナリン受容体

ラットの脳 α_{1D} (以前は $\alpha_{1A/D}$)、シリアハムスターの平滑筋細胞線 DDT1 MF-2 1B 及び牛の脳 α_{1A} (以前は α_{1C}) COS-7 細胞 (変異した猿の腎臓の上皮細胞) 中の一時的なアドレナリン受容体の表現は以前に述べた如く行われた [S. Cotecchia et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 7159, 1988; D.A. Schwinn et al., J. Biol. Chem. 265, 8183, 1990; J.W. Lomasney et al., J. Biol. Chem. 266, 6365, 1991]。COS-7 細胞はダルベッコの改良したイーグルの培地 (DMEM) で、25mM グルコース、10% の仔牛の血清、100 単位/ml ペニシリン及び 100 μ g/ml ストレプトマイシン硫酸塩を補給して、単層で育成された。フラスコから移された細胞は 5ml の磷酸塩緩衝液 (PBS) で 2 回洗滌され、pH7.4、5mM の EDTA と 10 μ M のロイペプチンを含む 2ml の 5mM Tris-HCl の中で解体し、超音波により溶解された。細胞溶解質は 4℃ で 15 分間 30000xg で小粒にされ、pH7.4、10ml の氷冷 50mM Tris-HCl で 3 回洗滌された。細胞膜は、pH7.4、10 μ M パルギリンと 0.1% アスコルビン酸を含む 50mM Tris-HCl 中に再懸濁され、急速冷凍して -70℃ で使用するまで保存された。

放射性リガンドの結合性検定

膜は、濃度範囲 10^{-4} から 10^{-13} M に亘ってテストされるべき置換薬の在不在に於いて 0.3-0.6nM [3 H] プラゾシンと共に、pH7.4、10 μ M パルギリンと 0.1% アスコルビン酸を含む 50mM Tris-HCl 中で培養された。培養

量は 0.22ml であった (α_{1B} , α_{1A} 及び α_{1D} について夫々 35, 35 及び 70 μ g プロtein/サンプルである)。

100 μ M のフェントルアミンの存在下で明確な結合は決定されなかった。反応混合液は 25℃ で 30 分間培養され、それから氷冷 Tris-HCl の添加及び 0.2% ポリエチレニミンで前処理されたブランドル細胞取入れ器を用いたウォットマン GF/B 繊維フィルターによる急速濾過によって停止させられた。そこでフィルターは 3 \times 3ml の氷冷緩衝液で洗滌され、フィルターに残された放射能は 40% の計数効能を持つ液体シンチレーションスペクトロメーターの 10ml のフィルターカウント (パッカーード製) で計数された。

データ解析

テストされた薬による放射性リガンドの明確な結合抑制は IC_{50} 値を推定するために非線形曲線適合プログラムAllfitを用いて解析された [A. De Lean et al., *Am. J. Physiol.*, 235, カテーテルを入れた自発性高血圧症ラット (SH) の慢性覚醒における抗高血圧活性及び正常血圧の麻酔ラットにおける低血圧活性の推定]

SHラットはテストの少なくとも24時間前に外科的に用意された。外科手術は軽い神経無痛覚又はバルビツール麻酔状態で行われた；右の頸動脈が露出され適当な寸法と材質のカテーテルが大動脈弓まで血管に導入された。カテーテルは適当

、テスト中ケージの中の動物の目由運動を許す“自在継手”に連絡されている。カテーテルの端はポリグラフの前置増幅器に信号を送る圧力変換器に連結された。静脈内投薬のために上記のものと同様な第二カテーテルが左の頸静脈の血管に外科手術で導入され動脈カテーテルと同じく外部に運ばれた。両カテーテルは、圧力波の登録又は溶液の静脈内投与を妨げるであろう血液の凝固や血栓の形成を予

防するために、適量の溶液で充たされる。投与の約30分前に動脈圧が監視されパラメーターの登録はテストの手順に従って投与後別々の時間に行われた。

正常圧のラットも、ペントバルビタールでの麻酔後、テストの時に外科的に用意された。適当なカテーテルが左の頸動脈と右の頸静脈に導入された。動脈カテーテルの端はポリグラフ前置増幅器に信号を送る圧力変換器に連結された。投与の約30分前に動脈圧が監視されパラメーターの登録はテストの手順に従って別々の時間に、投与後行われた。

静脈内投与用に投与された量は0.5-1ml/kgであったが、一方経口投与用は5mg/kgであった。

データの評価：結果の表現に関する限り、圧力データは基準値に関する変化量のパーセンテージとして報告された。これらのデータに基づいて、効果の最大値で、 DE_2 （拡張期の動脈圧の25%の低下をもたらす投薬量として）応答に対して一次回帰対数-投薬量により評価された。例えば例13で述べた化合物は正常圧ラットでの静脈内投与では $56 \mu\text{g/kg}$ の DE_2 、又SHラットへの経口投与後では 2.42mg/k

9のDE₂を示す。

結果

実施例で調製された化合物が上記報告の方法に従ってテストされ又通常の標準で得られた結果と比較された。結果は以下に報告される：

-表1は $\alpha 1$ ($[^3\text{H}]$ プラゾシン) 受容体への親和力及びそれらの激しい毒性 (DL_{50}) に関する；

-表2はクローン受容体 $\alpha 1\text{A}$, $\alpha 1\text{B}$, $\alpha 1\text{D}$ の亜系について示された親和力に関する。

表 1

実施例 No.	[³ H] プラゾジン IC ₅₀ nM	DL ₅₀ mg/kg	
		i.p.	p.o.
1	32	76	301
2	40	-	-
3	5	112	868
4	3	97	>3000
5	283	300	>3000
6	29	>1000	>3000
7	48	187	>3000
8	47	219	>3000
9	27	>500	-
10	29	1132	>2000
11	7	142	>3000
12	19	>1000	>3000
13	15	>1000	>3000
14	17	253	>3000
15	105	-	-
16	54	>1000	>3000
17	96	459	>2000
18	67	-	-
19	99	206	>1700
20	49	435	>3000
21	17	337	>2000
22	28	268	>3000
23	157	346	>3000
24	123	115	1957
25	6	-	-
26	70	89	293
27	85	163	>2000
28	5	-	-
29	12	70	>2000
30	259	>500	>2000
31	287	884	>3000
32			
33			
プラゾジン	2	-	1852

表 2

クローン α_1 - アドレナリン受容体亜タイプへの親和力

データは IC_{50} 値 (nM) を示し、それは各3回行う2-4の異なる試験での平均で、10%以内で一致したものである。

化合物	クローン α_{1A}	クローン α_{1B}	クローン α_{1D}
実施例 24	17.17	1.15	22.93
実施例 33	950.03	205.64	1549.23
ブラゾシン	3.04	2.27	5.08
テラゾシン	66.63	71.95	105.63

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor's Application No. PCT/EP 95/01001		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D239/95 C07D401/04 A61K31/505		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 225 866 (GEROT-PHARMAZEUTIKA.) 16 June 1987 see page 1 - page 5; claims ---	1-3
X	DE,A,34 19 223 (SPOFA) 6 December 1984 see page 7, line 18 - page 9; claims ---	1-3
X	EP,A,0 028 031 (MITSUBISHI) 6 May 1981 see paragraph 12 - paragraph 34; claims; example 9; table 4 ---	1-3
X	US,A,4 062 844 (PH.D. HAMMEN) 13 December 1977 see claims; examples 4,13 ---	1-3
X	US,A,3 511 836 (H.-J. HESS) 12 May 1970 cited in the application see claims; tables XXXIII,XXXV ---	1-3
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 6 July 1995		Date of mailing of the international search report 14. 07. 95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tlx. 31 631 epo nl Fax (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/EP 95/01001

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,3 635 979 (H.-J. HESS) 18 January 1972 see column 1 - column 2; claims; tables XXII,XXXI ---	1-3
X	US,A,5 110 927 (J.PITHA) 5 May 1992 see claims; examples 7,8,39; table 1 ---	1-3
X	FR,A,2 389 614 (SYNTHELABO) 1 December 1978 see page 1 - page 8; claims; example 3 ---	1-3
X	GB,A,2 058 961 (SANKYO CY.) 19 August 1981 see page 1, column 28 - column 31; claims; examples 21-25 -----	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No
 PCT/EP 95/01001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0225866	16-06-87	AT-A- 384218	12-10-87
		DE-A- 3681701	31-10-91
		JP-A- 62132869	16-06-87
		US-A- 4795750	03-01-89
DE-A-3419223	06-12-84	CH-A- 661726	14-08-87
		FR-A,B 2547822	28-12-84
		GB-A,B 2142625	23-01-85
		JP-A- 60006668	14-01-85
		US-A- 4775673	04-10-88
EP-A-0028031	06-05-81	JP-C- 1464121	28-10-88
US-A-4062844	13-12-77	JP-A- 56077265	25-06-81
		JP-B- 63013992	29-03-88
		CA-A- 1141378	15-02-83
		US-A- 4607034	19-08-86
		AT-B- 357542	10-07-80
		AU-B- 500908	07-06-79
		AU-A- 2822177	01-03-79
		BE-A- 858844	20-03-78
		CA-A- 1068699	24-12-79
		CH-A- 632507	15-10-82
US-A-3511836	12-05-70	DE-A- 2740331	23-03-78
		FR-A,B 2364918	14-04-78
		GB-A- 1543668	04-04-79
		JP-A- 53037676	06-04-78
		LU-A- 78149	25-05-79
		NL-A- 7709736	22-03-78
		SE-B- 435381	24-09-84
		SE-A- 7708942	21-03-78
		NONE	
		NONE	
US-A-3635979	18-01-72	US-A- 3663706	16-05-72
US-A-5110927	05-05-92	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No.
PCT/EP 95/01001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2389614	01-12-78	NONE	
GB-A-2068961	19-08-81	JP-A- 56113770	07-09-81
		JP-C- 1373296	07-04-87
		JP-A- 56150072	20-11-81
		JP-B- 61040229	08-09-86
		JP-C- 1483162	27-02-89
		JP-A- 57021384	04-02-82
		JP-B- 63032787	01-07-88
		JP-C- 1483163	27-02-89
		JP-A- 57021385	04-02-82
		JP-B- 63032788	01-07-88
		BE-A- 887504	12-08-81
		CA-A- 1154765	04-10-83
		CH-A- 644857	31-08-84
		DE-A- 3105330	17-12-81
		FR-A, B 2475548	14-08-81
		NL-A, B, C 8100726	16-09-81
		US-A- 4426382	17-01-84

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I		
A 6 1 K 31/505	A E D	9454-4C	A 6 1 K 31/505	A E D	
C 0 7 D 401/04	2 3 9	9159-4C	C 0 7 D 401/04	2 3 9	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, C

MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, S D, SG, SI, SK, TJ, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 ボイ・カルロ

イタリア国、チニセッロ バルサモ

20094、ヴィアーレ ウンベリア 4

(72)発明者 テスタ・ロドルフォ

イタリア国、ヴィグネイト 20060、ヴィ

ア ベルチャーニ 3/8

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)